



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2012/2013

Maria Teresa Bessa de Madureira Gomes Pereira
Análise de variáveis eletrocardiográficas peri-ictais
em doentes com epilepsia focal refratária

março, 2013

FMUP

Maria Teresa Bessa de Madureira Gomes Pereira
**Análise de variáveis eletrocardiográficas peri-ictais
em doentes com epilepsia focal refratária**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurologia/Neurofisiologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Dra. Marta Maria de Pinho Dias Oliveira Carvalho Monteiro
E sob a Coorientação de:
Dr. Ricardo Jorge Pimentel Enes Rego

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Sinapse

março, 2013

Eu, Maria Teresa Bessa de Madureira Gomes Pereira, abaixo assinado, nº mecanográfico 200601870, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 27/03/2013

Assinatura: Maria Teresa Pereira

Nome: Maria Teresa Bessa de Madureira Gomes Pereira

Email: mteresabmgp@hotmail.com

Título da Dissertação:

Análise de variáveis eletrocardiográficas peri-ictais em doentes com epilepsia focal refratária

Orientador:

Marta Maria de Pinho Dias Oliveira Carvalho Monteiro

Coorientador:

Ricardo Jorge Pimentel Enes Rego

Ano de conclusão: 2013

Designação da área do projeto:

Neurologia/Neurofisiologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 27/03/2013

Assinatura: Maria Teresa Pereira

Análise de variáveis eletrocardiográficas peri-ictais em doentes com epilepsia focal refratária

Autores:

Teresa Gomes Pereira

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Telemóvel: 914643062

Endereço eletrónico: med06086@med.up.pt

Marta Carvalho

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de São João

Assistente de Neurologia do Centro Hospitalar de São João; Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Telemóvel: 913805282

Endereço eletrónico: martacv@med.up.pt

Ricardo Rego

Unidade de Neurofisiologia do Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de São João

Assistente de Neurologia do Centro Hospitalar de São João

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Telemóvel: 912383833

Endereço eletrónico: ricrego@gmail.com

Análise de variáveis eletrocardiográficas peri-ictais em doentes com epilepsia focal refratária

Teresa Gomes Pereira, Marta Carvalho, Ricardo Rego

Resumo:

Introdução: A morte súbita inexplicada nos doentes com epilepsia (SUDEP) é a causa mais frequente de morte diretamente relacionada com a epilepsia. Pensa-se que em alguns casos pode dever-se a alterações cardíacas que ocorrem nas crises epiléticas. Está comprovado que as crises epiléticas provocam grandes alterações na função cardíaca e é comum observar-se a existência de taquicardia ictal e algumas vezes bradicardia ictal, que pode progredir para assistolia. Algumas das alterações cardíacas podem mesmo preceder outras manifestações das crises epiléticas, podendo ser importantes para as detetar precocemente.

Objetivos: Determinar a prevalência e caracterizar as alterações na frequência cardíaca (FC), no intervalo PR e no intervalo QTc em doentes com epilepsia focal refratária.

Metodologia: Foram analisados os eletrocardiogramas de doentes admitidos na Unidade de Monitorização de Epilepsia do Centro Hospitalar de São João, EPE, investigados com monitorização eletroencefalográfica prolongada, para a FC, intervalo PR e QTc durante o período peri-ictal.

Resultados: Foram analisadas 134 crises de 25 doentes. Destas, 7 foram excluídas por não cumprirem os critérios de inclusão ou por não possuírem traçado suficiente para análise. Em 71,2% das crises houve aumento da FC em pelo menos 10 batimentos por minuto. A taquicardia ocorreu em 56,8% das crises. Apenas uma crise apresentou bradicardia ictal (0,9%). Em 11,7% dos casos estas alterações precediam o início eletroencefalográfico da crise. Foram comparadas as crises temporais esquerdas e direitas e observou-se que a taquicardia ocorreu mais frequentemente nas crises temporais direitas (66,7%) do que nas esquerdas (27%). Verificou-se ainda uma variação considerável do intervalo QTc no período ictal em comparação com o período pré-ictal, sendo que em 22,7% das crises ocorreu aumento deste intervalo. O intervalo PR não mostrou nenhuma tendência valorizável. Não foram detetadas arritmias graves na população estudada.

Conclusões: Numa percentagem considerável de crises ocorreu aumento da frequência cardíaca no período ictal. A taquicardia ictal foi mais frequente nas crises temporais direitas do que nas esquerdas. Observamos um aumento ictal do intervalo QTc numa proporção considerável de doentes. Mais estudos são necessários para perceber a influência das crises epiléticas na função cardíaca e os mecanismos que estão por trás dessas alterações.

Palavras-chave: epilepsia, SUDEP, arritmia, crises epiléticas, cirurgia de epilepsia

Título de cabeçalho: Variáveis eletrocardiográficas peri-ictais na epilepsia focal refratária

Morada institucional: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Professor
Hernâni Monteiro; 4200-319 Porto, Portugal

Endereço eletrónico: med06086@med.up.pt

Analysis of peri-ictal electrocardiographic parameters in patients with refractory focal epilepsy

Teresa Gomes Pereira, Marta Carvalho, Ricardo Rego

Abstract:

Introduction: Sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP) is the most frequent cause of death directly related to epilepsy. It is thought that in some cases it may happen due to cardiac alterations that occur in epileptic seizures. It is proved that epileptic seizures originate major alterations in cardiac function. Ictal tachycardia is commonly observed, and in some cases ictal bradycardia, which can progress to asystole. Some of the cardiac alterations may anticipate other ictal manifestations, which can be important for early seizure detection.

Objective: To determine the prevalence and characterize the changes in heart rate and PR and QTc intervals in patients with focal refractory epilepsy.

Methods: The electrocardiograms of patients admitted in the Epilepsy Monitoring Unit at our institution, investigated with prolonged electroencephalographic monitoring, were analyzed for heart rate, PR and QTc intervals during the peri-ictal period.

Results: We analyzed 134 seizures of 25 patients. We excluded 7 seizures because they did not fulfill the inclusion criteria or because they did not have sufficient tracing for analysis. In 71,2% of epileptic seizures there was a heart rate increase of, at least, 10 beats per minute. Ictal tachycardia occurred in 56,8% of seizures. One seizure was accompanied by ictal bradycardia (0,9%). In 11,7% of the cases these changes preceded the electroencephalographic onset of seizures. We compared seizures with origin in right temporal lobe with those with origin in left temporal lobe and we found out that tachycardia was more frequent in right (66,7%) than in left temporal seizures (27%). We detected a considerable variation of QTc interval in the ictal period in comparison with the pre-ictal period and in 22,7% of the seizures we found an increase of this interval. The PR interval did not show any considerable variation. We did not find severe arrhythmias in our population.

Conclusions: In a considerable percentage of seizures we found an increase in heart rate during the ictal period. Ictal tachycardia was more frequent in right temporal lobe epilepsy than in left temporal lobe epilepsy. We found an increase of QTc interval in a

considerable proportion of patients. More studies are necessary to understand the influence of epileptic seizures in cardiac function and the underlying mechanisms.

Key words: epilepsy, SUDEP, arrhythmia, epileptic seizures, epilepsy surgery.

Header title: Peri-ictal electrocardiographic parameters in refractory focal epilepsy.

Institutional address: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Professor Hernâni Monteiro; 4200-319 Porto, Portugal

E-mail: med06086@med.up.pt

Introdução

A morte súbita inexplicada nos doentes com epilepsia (SUDEP) é a causa mais frequente de morte diretamente relacionada com a epilepsia (1). A incidência de SUDEP é claramente superior em doentes com epilepsia refratária, atingindo nesse grupo 6 a 9/1000/ano (2). Apesar da sua etiologia continuar por esclarecer, o mais provável é ter uma origem multifatorial, onde estão envolvidos mecanismos cardíacos, respiratórios e neurogénicos (3-6). O principal fator de risco é a persistência continuada de crises tónico-clónicas generalizadas, estando identificados outros fatores predisponentes como a longa duração da epilepsia, o início em idade jovem, atraso mental ou politerapia farmacológica (2, 7). Doentes com grandes alterações do tónus autonómico durante as crises também parecem ter maior risco de SUDEP (7, 8).

É consensual que a epilepsia provoca profundas alterações na função cardíaca, afetando diretamente a frequência e o ritmo (4, 5, 9, 10). As alterações mais comuns são a taquicardia sinusal, em mais de 80% das crises, e a bradicardia sinusal, com cerca de 1 a 3,7% de incidência (3, 5, 11, 12), podendo raramente progredir para assistolia (4). Foi sugerido que as alterações na frequência cardíaca poderiam estar relacionadas com o local e o hemisfério em que tem início a crise epilética (13). Assim, a taquicardia acompanharia, maioritariamente, as crises com origem no lobo temporal direito e a bradicardia aquelas com origem nos lobos frontal e temporal, predominantemente, no hemisfério esquerdo (6, 9, 14). Estas alterações ocorrem, na maioria das vezes, em simultâneo com outras manifestações ictais, nomeadamente motoras. No entanto, algumas ocorrem no período pré-ictal (11, 12), antecipando outras manifestações semiológicas das crises epiléticas.

As alterações ictais no intervalo QT podem provocar arritmias cardíacas graves e fatais e o aumento deste intervalo também está associado a SUDEP (15). Estas alterações da repolarização são mais frequentes nos doentes com epilepsia refratária (10).

O estudo das alterações cardíacas, ainda que subtis, que ocorrem na epilepsia é importante, uma vez que podem ser usadas para detetar e, até mesmo, antecipar as crises (5), permitindo o seu controlo mais apertado, prevenindo complicações e melhorando a qualidade de vida dos doentes.

Objetivos

Com este estudo pretendeu-se determinar a prevalência e caracterizar as alterações na frequência cardíaca (FC), no intervalo QT e no intervalo PR em doentes com epilepsia focal refratária.

Metodologia

Amostra

Foi realizado um estudo retrospectivo de traçados eletroencefalográficos e eletrocardiográficos de doentes com epilepsia focal refratária, que tiveram crises epiléticas durante o internamento na Unidade de Monitorização de Epilepsia da Unidade de Neurofisiologia do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de São João entre novembro de 2011 e novembro de 2012. Foram usados os seguintes critérios de inclusão: indivíduos com mais de 18 anos; diagnóstico clínico de epilepsia focal; refratariedade ao tratamento médico de acordo com os critérios da ILAE (16); indicação para monitorização vídeo-eletroencefalográfica prolongada no contexto de avaliação pré-cirúrgica. Foram critérios de exclusão: utilização de medicação que pudesse alterar a resposta da frequência cardíaca; antecedentes de doença cardíaca ou arritmias que dificultassem a deteção de alterações eletrocardiográficas peri-ictais; antecedentes de crises psicogénicas não epiléticas; crises em que não fosse possível identificar o início ou fim eletroencefalográfico ou clínico. Embora alguns fármacos anti-epiléticos (FAE) possam interferir na FC, esse efeito só é, em regra, significativo em doentes com suscetibilidade cardíaca prévia, em particular nos mais idosos. Adicionalmente, na Unidade de Monitorização de Epilepsia do Hospital de São João os protocolos em vigor incluem a redução ou suspensão sistemática de FAE em doentes que não tenham crises diárias ou praticamente diárias. Entre esses FAE, a carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina e fenitoína foram completamente suspensos ou reduzidos em pelo menos 50% durante os primeiros 3 dias da monitorização, em todos os doentes desta amostra, que não incluiu doentes com mais de 61 anos. Com estas considerações em mente, não foi usado como critério de exclusão a toma regular desse tipo de FAE.

A classificação dos subtipos topográficos de epilepsia foi efetuada tendo em conta todos os dados da investigação pré-cirúrgica (avaliação clínica, neurofisiologia,

imagem estrutural e funcional, avaliação neuropsicológica). Com estes dados foi definida a zona epileptogénica presumível, que implica um de dois cenários: remissão sustentada de crises durante pelo menos 6 meses após cirurgia de epilepsia (por exemplo uma lobectomia temporal direita com amigdaló-hipocampectomia que resulte em remissão de crises permite classificar a epilepsia como temporal direita) ou concordância dos dados de imagem estrutural, início eletroencefalográfico ictal e localização predominante das descargas epileptiformes inter-ictais.

O início temporal das crises epiléticas foi identificado de acordo com a primeira manifestação clínica ou eletroencefalográfica. O final da crise foi determinado pelo final eletroencefalográfico do padrão ictal, sempre que este fosse bem definido. A duração do traçado de eletrocardiograma (ECG) utilizado para análise dependeu da duração das crises e da quantidade de traçado disponível.

Aquisição dos dados

O registo de eletroencefalograma (EEG) foi obtido a partir de 37 eléctrodos de escalpe, incluindo os do sistema internacional 10-20 e eléctrodos temporais anteriores e inferiores. Foi obtido um canal de ECG através de dois eléctrodos colocados sobre o peitoral direito e peitoral esquerdo, equivalendo aproximadamente à derivação DI do ECG de 12 derivações.

Parâmetros avaliados

O registo eletroencefalográfico e eletrocardiográfico foi revisto por um dos autores (RR), que marcou os pontos temporais requeridos (início clínico ou eletroencefalográfico, fim eletroencefalográfico); de seguida, esse autor retirou da montagem os canais de EEG e anonimizou todos os ficheiros. A autora TGP fez a análise dos ficheiros assim obtidos, contendo apenas o domínio de tempo e o sinal de ECG, com ocultação dos dados clínicos e eletroencefalográficos.

Na análise foram segmentados 3 períodos: pré-ictal (5 minutos que precederam o início da crise, sempre que existiu traçado suficiente para tal), período ictal (durante toda a crise) e período pós-ictal (5 minutos que sucederam a crise, sempre que existiu traçado suficiente para tal). Cada crise foi caracterizada de acordo com o seu padrão eletroencefalográfico e classificada de acordo com a classificação semiológica de crises (17).

Na análise do traçado eletrocardiográfico foram colhidos os seguintes dados: frequência cardíaca em intervalos consecutivos de 10 segundos, o primeiro intervalo PR e o primeiro intervalo QT de cada período de 10 segundos.

Para definir taquicardia ictal exigimos que o valor máximo da FC ictal atingisse valores superiores a 100 batimentos por minuto (bpm) e cumulativamente aumentasse pelo menos 25% em relação à média da FC pré-ictal.

Para definir bradicardia ictal exigimos que o valor mínimo da FC ictal atingisse valores iguais ou inferiores a 50 bpm e cumulativamente a média da FC pré-ictal fosse superior a 60 bpm.

O intervalo PR foi medido do início da onda P ao início do complexo QRS e foi considerado normal entre 120 e 200 ms. O intervalo QT foi medido entre o início da onda Q e o final da onda T. O QT corrigido (QTc) foi calculado a partir da fórmula de Bazett: $QTc = QT/RR$. Foi considerado normal um QTc menor que 440 ms.

Foram consideradas variáveis de base as características demográficas (género; idade maior ou menor que 50 anos) a classificação das crises e a classificação da epilepsia (localização lobar e hemisfério afetado). Foram também registados os tipos de patologia, antecedentes cardiovasculares e respiratórios e história familiar de morte súbita.

5Análise estatística

Os resultados foram apresentados como a média e o desvio padrão. Foi usado o teste T Student para analisar os dados.

Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas sempre que $p < 0,05$.

Resultados

Doentes

Foram revistos os ECG de 25 doentes (18 do sexo feminino) com uma média de idades de 39,5 anos (intervalo 25-61 anos, mediana 41 anos). Dos 25 doentes, 21 (84%) tinham epilepsia temporal e os restantes tinham epilepsia extra-temporal (2 com epilepsia occipital e 2 com epilepsia plurifocal). Cada doente teve em média 5,08 crises

(intervalo 2-16, mediana 4 crises). Nenhum dos doentes tinha patologia cardiovascular ou respiratória nem história familiar de morte súbita.

Ver tabela I e II para mais informação.

Todos os doentes submetidos a cirurgia tinham entre 6 a 14 meses de seguimento pós-operatório.

Caraterização das crises epiléticas

Foram revistas 134 crises, das quais 5 foram excluídas por não ser possível detetar o seu início clínico ou eletroencefalográfico ou o seu final eletroencefalográfico. Duas crises foram excluídas por terem um registo no período pré ou pós-ictal menor que 1 minuto. Das 127 crises analisadas, 107 (84,3%) eram temporais. Destas, 48 (44,9%) tiveram origem no hemisfério direito, 39 (36,4%) no hemisfério esquerdo e 20 (18,7%) bilateralmente.

As crises duraram em média 77,1 segundos (intervalo 12-623s, mediana 61 s).

De todas as crises, 105 foram clínicas e 10 subclínicas, nas restantes 12 não foi possível obter essa informação. Nas crises clínicas 6 eram auras isoladas e 5 evoluíram para crises tónico-clónicas generalizadas. Esta informação não teve relevância estatística.

Frequência cardíaca

Em 10 crises não foi possível calcular as FC no período ictal devido à presença de artefactos, tendo por isso sido analisadas 117 crises. Em 6 das 117 crises não foi possível o cálculo da FC em pelo menos 50% dos intervalos de 10 segundos no período pré-ictal e ictal, pelo que foram excluídas para a análise da FC.

Nas restantes crises a média da FC pré-ictal foi de 73,25bpm (D.P. \pm 14,55 bpm). Registámos um aumento na FC média de pelo menos 10 bpm em 79 crises (71,2%) de 21 dos 24 doentes (87,5%). Em 3 das crises de um dos doentes não foi possível determinar a FC no período ictal, embora tendo sido possível determinar outros parâmetros eletrocardiográficos. A taquicardia foi encontrada em 63 crises (56,8%) de 21 dos doentes (87,5%). A bradicardia foi registada em apenas 1 crise (0,9%, 4,1% dos doentes).

Na tabela III está descrita a frequência da taquicardia ictal nas crises temporais.

A comparação entre os doentes com epilepsia temporal esquerda e direita foi estatisticamente significativa ($p=0,01763$).

As alterações na frequência cardíaca precederam o início da crise epilética em 5 das crises temporais direitas (10,4%), 2 das temporais esquerdas (5,1%) e 2 das bilaterais (11,1%). No total ocorreram em 13 crises (11,7%).

Na tabela IV estão descritas as diferenças na FC de acordo com o local de início da crise epilética.

A variação na FC não se associou de forma estatisticamente significativa ao sexo e à idade.

Intervalo PR

Nem sempre foi possível medir o intervalo PR, devido a falhas no registo e em 3 crises não foi possível medir este intervalo em nenhum dos 3 períodos.

Ver tabela V para descrição da variação do PR.

Na tabela VI estão descritas as diferenças no intervalo PR de acordo com o local de início da crise epilética.

A variação do intervalo PR nos 3 períodos analisados (pré-ictal, ictal e pós-ictal) não mostrou nenhuma tendência.

Intervalo QT

Em 14 crises não foi possível fazer o registo do QTc pré-ictal, em 46 no período ictal e em 20 no período pós-ictal. Nas restantes crises a média do período pré-ictal foi 380,19 ms (D.P. 32,52ms), no período ictal foi de 408,97 ms (D.P. 38,67ms) e no período pós-ictal foi de 387,14 ms (D.P. 33,45ms).

Das 88 crises em que foi possível comparar o período pré-ictal com o período ictal, em 9 (10,2%) verificou-se um aumento de 20% ou mais do QTc no período da crise. No período ictal o QTc excedeu o limite superior do normal em 18 crises (20,5%), no entanto 2 destas crises apresentaram um QTc maior ou igual a 440 também no período pré-ictal. No período pós-ictal excedeu este limite em 3 crises (3,4%).

No total, 20 (22,7%) crises apresentaram uma variação do QTc maior que 20% e/ou excederam o limite normal ($p<0,05$).

Na tabela VII estão descritas as diferenças do QTc de acordo com a localização da crise e na tabela VIII resume-se a variação do QTc.

Verificou-se associação significativa entre o género e o aumento do QTc, sendo mais frequente no sexo feminino ($p=0,003899$). Não existiram diferenças estatisticamente significativas relativamente à idade.

Discussão/Conclusões

No presente estudo foi efetuada uma revisão de parâmetros eletrocardiográficos peri-ictais numa população relativamente homogênea de epilepsias maioritariamente temporais, bem caracterizadas do ponto de vista clínico, morfológico e de imagem estrutural.

Salienta-se que de todas as crises estudadas uma percentagem muito significativa apresentou aumento da FC (71,8%) no período ictal. Apesar de não ser estatisticamente significativo, este estudo também mostrou uma tendência para o aumento do intervalo QTc (22,7%). Além disso 56,8% das crises acompanharam-se de taquicardia ictal. Esta variação na frequência cardíaca é similar à encontrada na literatura (3, 11, 18, 19).

Quanto à existência de uma diferença significativa nos parâmetros electrocardiográficos em doentes com epilepsias temporais direitas e esquerdas, os resultados publicados na literatura são heterogêneos (18, 20-22). No nosso grupo, uma percentagem muito superior de doentes com epilepsia temporal direita evidenciou taquicardia ictal quando comparado com aqueles com epilepsia temporal esquerda. Estes achados estão de acordo com o conhecimento de que os mecanismos que medeiam a cardioaceleração simpática se localizam predominantemente à direita (22).

Num estudo de 2003 as duas únicas crises em que ocorreu bradicardia ictal tiveram origem no hemisfério esquerdo (18), tal como neste trabalho, onde única crise com bradicardia ictal teve origem nesse hemisfério.

Pensa-se que as crises parciais causam sinais e sintomas autonómicos através da propagação da descarga epilética do córtex para o hipotálamo (21). O elevado número de conexões límbico-hipotalámicas são, provavelmente, importantes para a proeminência dos sintomas autonómicos nas crises com origem no lobo temporal (21).

Em algumas crises (11,1%) a variação da FC antecipou as restantes manifestações clínicas e eletroencefalográficas. Noutro trabalho a taquicardia precedeu

o início eletroencefalográfico da crise 75,9% das vezes (18). No presente estudo este valor pode ter ficado subestimado, uma vez que não foi determinada a FC instantânea em cada ponto de tempo. No entanto, no estudo citado foi considerado apenas o início eletroencefalográfico (e não clínico) das crises; sabendo que o início clínico precede por vezes as primeiras manifestações eletroencefalográficas, pode ter existido uma proporção falsamente elevada de variações na FC pré-ictais. As alterações precoces na FC são, provavelmente, causadas pela ativação direta dos centros de controlo autonómico pelas descargas epiléticas e logo no início da crise as descargas podem estar confinadas a uma área cerebral muito pequena ou muito profunda para ser detetada pelo EEG do escalpe (18), o que pode explicar a ocorrência destas alterações antes do início eletroencefalográfico da crise. Por isso, no presente estudo foi identificado o início eletroencefalográfico ou clínico da crise, conforme o que se manifestou primeiro, de forma a minimizar as limitações dos EEG de superfície na deteção das crises com início mais profundo. Noutro trabalho as alterações da FC precederam quer o início eletroencefalográfico quer o início clínico das crises em 23% dos casos (11), valor mais próximo do obtido por nós.

Apesar de um dos doentes apresentar extrassístoles ventriculares isoladas durante grande parte do registo de ECG, não houve registo de arritmias graves que pudessem causar risco de vida, como descrito noutros trabalhos (23-25). No entanto, no presente estudo uma proporção substancial de doentes mostrou variação significativa do QTc, o que constitui um risco para taquiarritmias. As arritmias cardíacas podem ser a causa de SUDEP em pelo menos alguns casos, sendo que o prolongamento do QTc pode ser um dos fatores contributivos, ao predispor a taquiarritmias graves (15, 26). Num estudo que analisou as alterações no QTc em doentes com SUDEP a média do QTc nas vítimas de SUDEP aumentou significativamente durante a crise epilética, por comparação com um grupo controlo (15). Outro estudo mostrou um aumento de mais de 10 segundos em 48% das crises epiléticas, sendo que destas 58% ocorreram em doentes vítimas de SUDEP (26). Presume-se que a variação do intervalo QTc durante as crises possa ser causada por diferentes tipos de mecanismos, incluindo a ativação epilética da ínsula, (que se sabe regular a repolarização cardíaca), a hipóxia e hipercapnia que ocorrem em crises tónico-clónicas generalizadas, e a libertação de catecolaminas (26).

Na maior parte das crises e dos doentes, foi possível obter um registo eletrocardiográfico robusto. Contudo, em 15% das crises e 36% dos doentes tal não foi possível, o que se relaciona com a atividade motora nas crises.

Outro problema que pode ser apontado a este estudo relaciona-se com o facto dos doentes não terem o mesmo número de crises, podendo haver um viés introduzido pelos doentes com maior número de crises. No entanto o doente em questão tinha epilepsia temporal bilateral, não entrando por isso na comparação entre os temporais direitos e esquerdos.

Uma percentagem muito significativa dos nossos doentes (52%) utilizava fármacos inibidores dos canais de sódio, o que pode afetar os resultados, uma vez que interferem com a função cardíaca, aumentando a contratilidade dos miócitos e o tempo de condução aurículo-ventricular. Pensamos que essa limitação foi reduzida, uma vez que os doentes pararam ou reduziram substancialmente os fármacos anti-epiléticos durante a monitorização.

Idealmente a classificação das epilepsias deveria estar fundamentada num desfecho pós-operatório com remissão total das crises por um período superior a 1 ano pós-cirurgia. Nesta amostra, esse tempo de seguimento é ainda inferior a 12 meses, com exceção de um doente. Contudo, a concordância dos dados de investigação pré-cirúrgica e o resultado favorável neste período convenceu-nos de que a classificação é correta.

O nosso trabalho mostrou que mais de dois terços dos doentes apresentam aumento da FC no período ictal e mais de metade taquicardia ictal. A taquicardia ictal foi significativamente mais frequente nas crises de ponto de partida temporal direito. Adicionalmente, uma proporção substancial dos doentes mostraram flutuações potencialmente graves do intervalo QTc.

Estes resultados contribuem para a caracterização dos padrões de alteração eletrocardiográfica peri-ictal em doentes com epilepsia focal refratária, cujo reconhecimento e deteção é crucial para a prevenção de eventos cardíacos potencialmente fatais.

São necessários mais estudos para esclarecer a incidência e a frequência das arritmias cardíacas durante as crises epiléticas e a sua relação com SUDEP.

Em trabalhos futuros, gostaríamos de empregar ferramentas de análise digital do sinal eletrocardiográfico para extração de outras variáveis, indetetáveis pela revisão visual, nomeadamente os parâmetros de variabilidade RR.

Bibliografia

1. Nashef L, Fish DR, Garner S, Sander JW, Shorvon SD. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia*. 1995;36(12):1187-94.
2. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy research*. 2005;65(1-2):101-15.
3. Moseley BD, Wirrell EC, Nickels K, Johnson JN, Ackerman MJ, Britton J. Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy research*. 2011;95(3):237-45.
4. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(5):542-8.
5. Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2010;19(8):455-60.
6. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2012;53(2):272-82.
7. Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(4):338-45.
8. Toth V, Hejjel L, Fogarasi A, et al. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010;17(6):780-7.
9. Schuele SU. Effects of seizures on cardiac function. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2009;26(5):302-8.
10. Nei M. Cardiac effects of seizures. *Epilepsy currents / American Epilepsy Society*. 2009;9(4):91-5.
11. Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia*. 2002;43(8):847-54.
12. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):725-37.
13. Mayer H, Benninger F, Urak L, Plattner B, Geldner J, Feucht M. EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004;63(2):324-8.
14. Panchani J, Adjei P, Henneberger C, et al. Asymmetric hemispheric representation of periictal heart rate modulation is individually lateralised. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2011;13(2):172-6.
15. Tavernor SJ, Brown SW, Tavernor RM, Gifford C. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges--a role in sudden unexplained death in epilepsy? *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 1996;5(1):79-83.
16. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
17. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.

18. Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Potzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2003;44(3):348-54.
19. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 (Pt 6):1017-31.
20. Garcia M, D'Giano C, Estelles S, Leiguarda R, Rabinowicz A. Ictal tachycardia: its discriminating potential between temporal and extratemporal seizure foci. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2001;10(6):415-9.
21. Weil S, Arnold S, Eisensehr I, Noachtar S. Heart rate increase in otherwise subclinical seizures is different in temporal versus extratemporal seizure onset: support for temporal lobe autonomic influence. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2005;7(3):199-204.
22. Swartz CM, Abrams R, Lane RD, DuBois MA, Srinivasaraghavan J. Heart rate differences between right and left unilateral electroconvulsive therapy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994;57(1):97-9.
23. Zaatreh MM, Quint SR, Tennison MB, D'Cruz O, Vaughn BB. Heart rate variability during interictal epileptiform discharges. *Epilepsy research*. 2003;54(2-3):85-90.
24. Troup PJ, Small JG, Milstein V, Small IF, Zipes DP. Effect of electroconvulsive therapy on cardiac rhythm, conduction and repolarization. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1978;1(2):172-7.
25. Massetani R, Strata G, Galli R, et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia*. 1997;38(3):363-9.
26. Surges R, Adjei P, Kallis C, et al. Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2010;51(2):233-42.
27. Surgical treatment of the epilepsies. Jr EJ, editor. New York: Raven Press; 1993.

Tabela I: caraterização demográfica da amostra.

A: anos; DNET: dysembryoplastic neuroepithelial tumor; M: meses.

Doente	Sexo	Idade	Nº de crises	Classificação da epilepsia	Lado	Localização dos extra-temporais	Fármacos inibidores dos canais de sódio
1	M	41	7	Temporal	D		Sim
2	F	50	8	Temporal	D		Sim
3	F	51	5	Temporal	D		Não
4	M	25	4	Temporal	E		Sim
5	F	32	4	Extra-temporal	D	Occipital	-
6	M	48	4	Temporal	B		Sim
7	F	39	2	Temporal	D		Não
8	M	32	4	Temporal	D		Sim
9	M	44	3	Temporal	E		Sim
10	F	33	7	Temporal	D		Sim
11	F	41	3	Temporal	D		Sim
12	F	44	4	Extra-temporal	E	Occipital	Sim
13	M	61	5	Temporal	D		Não
14	F	40	6	Temporal	E		Sim
15	F	43	6	Extra-temporal	B	Plurifocal	Não
16	F	43	2	Temporal	E		Não
17	F	48	9	Temporal	E		Sim
18	F	32	4	Temporal	D		Sim
19	F	36	2	Temporal	E		Não
20	M	41	3	Temporal	D		Sim
21	F	30	5	Extra-temporal	D	Plurifocal	Não
22	F	28	6	Temporal	E		Não
23	F	28	3	Temporal	E		Não
24	F	51	4	Temporal	E		Não
25	F	26	16	Temporal	B		Não

Tabela II: caracterização da amostra (continuação)

Desfecho: de acordo com a classificação de Engel (27)

Entre parênteses está o número correspondente às crises em questão

TCG: tónico-clónico generalizada

Doente	Classificação das crises	Tipo de patologia	Cirurgia	Desfecho
1	Aura abdominal -> crise automotora	Esclerose mesial	Sim	1a
2	Automotora -> clónica (1, 2, 3) Automotora (4, 5, 6, 7, 8)	Esclerose mesial	Sim	1a
3	Aura psíquica -> crise automotora	Displasia cortical	Sim	1a
4	Dialética -> automotora (1, 2, 4) Dialética -> versiva -> TCG (3)	Glioma de baixo grau	Sim	1a
5	Automotora (1) Dialética -> versiva -> TCG (2, 3) Automotora -> versiva (4)	Ulegiria	Não	-
6	Dialética (1, 2) Automotora (3)	Indeterminada	Não	-
7	Automotora (1) Dialética -> automotora (2)	Glioma de baixo grau	Sim	1a
8	Automotora	Displasia cortical	Não	-
9	Automotora (1)	Indeterminada	Não	-
10	Dialética (1, 2) Dialética -> clónica direita (3, 4, 5) Automotora (6, 7)	Esclerose mesial	Sim	1a
11	Automotora	Esclerose mesial	Sim	2b
12	Aura visual -> versiva (1, 2, 3)	Indeterminada	Não	-
13	Automotora	Indeterminada	Não	-
14	Automotora (1, 2, 4, 5, 6) Dialética (3)	Esclerose mesial	Não	-
15	Automotora	Indeterminada	Não	-
16	Automotora	Esclerose mesial	Não	-
17	Subclínica (1, 2, 3, 7, 8, 9) Automotora (4, 5, 6)	Indeterminada	Não	-
18	Automotora -> clónica (1) Automotora (2) Automotora -> TCG (3, 4)	DNET	Sim	1a
19	Gelástica	DNET	Não	-
20	Automotora	Esclerose mesial	Não	-
21	Tónica	Glioma recorrente	Não	-
22	Dialética (1, 3) Automotora (2) Subclínica (4, 5, 6)	Indeterminada	Não	-
23	Aura vegetativa -> dialética (1) Aura vegetativa (2, 3)	Glioma de baixo grau	Sim	1a
24	Automotora (1, 2, 3) Aura abdominal (4)	Esclerose mesial	Não	-
25	Aura abdominal (1, 3, 5, 6) Aura abdominal -> dialética (2) Subclínica (4) Aura abdominal -> automotora (7)	Meningioma para-celar	Não	-

Tabela III: frequência de taquicardia ictal nas crises temporais

Origem da crise	Lateralização	Total de crises	Taquicardia		p	Bradicardia		p
			Nº de crises	%		Nº de crises	%	
Temporal	Direita	48	32	66,7	0,00066	0	-	-
	Esquerda	37	10	27,0	>0,05	1	2,7	>0,05
	Bilateral	18	9	50,0	>0,05	0	-	-

Tabela IV: média e desvio padrão da FC nos diferentes períodos analisados e de acordo com a lateralização da crise

Origem da crise	Lateralização	FC pré-ictal	FC ictal	FC pós-ictal
Temporal	Direita	72,30±16,04	105,38±28,47	83,75±19,08
	Esquerda	73,90±11,99	84,11±19,98	84,39±14,58
	Bilateral	74,16±10,93	92,50±18,15	80,67±12,38
Extra-temporal	-	73,56±10,95	98,21±19,25	83,98±13,35

Tabela V: variação do PR

Período	Nº de crises	Média	Média <120 ms	Média >200 ms
Pré-ictal	119	139,65 ± 26,05 ms	24 (20,2%, 7 doentes)	1 (0,8%)
Ictal	95	138,67 ± 27,45 ms	24 (25,3%, 12 doentes)	0
Pós-ictal	120	136,3 ± 23,89 ms	30 (25%, 9 doentes)	0

Tabela VI: média e desvio-padrão do PR nos três períodos analisados e de acordo com a localização da crise

Origem da crise	Lateralização	PR pré-ictal	PR ictal	PR pós-ictal
Temporal	Direita	137,63±3,41	134,92±7,67	122,94±9,13
	Esquerda	149,57±30,20	141,42±28,75	143,41±22,39
	Bilateral	135,02±25,84	136,09±31,41	128,14±24,74
Extra-temporal	-	134,36±10,70	135,98±14,60	132,68±16,49

Tabela VII: média e desvio-padrão do QTc nos três períodos estudados, de acordo com a localização da crise

Origem da crise	Lateralização	QTc pré-ictal	QTc ictal	QTc pós-ictal
Temporal	Direita	376,37±12,56	413,84±1,48	392,54±4,63
	Esquerda	371,54±27,81	409,18±43,38	378,14±27,63
	Bilateral	381,05±32,04	402,91±36,55	390,02±34,09
Extra-temporal	-	400,11±35,18	419,26±37,65	396,15±38,98

Tabela VIII: Variação do QTc de acordo com a localização da crise

Origem da crise	Lateralização	Total	Aumento do QTcictal $\geq 20\%$ ou ≥ 440
Temporal	Direita	30	8 (26,7%)
	Esquerda	29	7 (24,1%)
	Bilateral	18	2 (11,1%)
Extra-temporal	-	11	3 (27,3%)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Dra. Marta Carvalho e ao Dr. Ricardo Rego pela ajuda, empenho e disponibilidade na elaboração deste trabalho.

Ao Engenheiro José Carvalho pela ajuda no tratamento estatístico dos dados e à Dra. Conceição Passos pela revisão do abstract.

Anexos

SINAPSE

A SINAPSE é uma revista médica, propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), publicada em edição clássica e em suporte electrónico.

A SINAPSE é órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), incluindo as secções e os grupos de estudos, da Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE), da Sociedade Portuguesa de Cefaleias (SPC), da Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares (SPEDNM) e da Sociedade Portuguesa de Neuropatologia (SPNp).

Princípios gerais

A SINAPSE orienta-se pelos seguintes princípios gerais:

1. Defesa e promoção da Neurologia Clínica portuguesa;
2. Apoio empenhado e independente às iniciativas de SPN, LPCE, SPC, SPEDNM, SPNp, espelhando os seus estadios de desenvolvimento e contribuindo para a sua consolidação e robustez;
3. Prática da Neurologia Clínica como vocação primordial;
4. Trabalhos transversais, integradores ou promotores da unidade da Neurologia como interesses privilegiados;
5. Preservação da memória das instituições como preocupação permanente;
6. Especialidades médicas afins e neurociências como interesses potenciais;
7. Abertura e acessibilidade a pessoas e a instituições;
8. Procura de qualidade técnico-científica, formal e estética;
9. Rigor e pedagogia na aplicação sistemática das normas do "ICJME- International Committee of Medical Journal Editors" (<http://www.icmje.org>);
10. Garantia de independência científica e editorial, relativamente aos Órgãos Sociais da SPN, patrocinadores ou outras entidades;
11. Predisposição para a mudança.

Órgãos da SINAPSE

1. **Administração.** É composta por três elementos da Direcção da SPN (Presidente, Vice-Presidente para a área editorial e Tesoureiro), sendo responsável pelas componentes económicas, financeiras e logísticas.
2. **Director.** É nomeado pela Direcção da SPN, podendo ser membro dos Órgãos Sociais ou independente; estabelece a orientação global, a preparação e execução das edições, ouvido o Conselho Editorial.
3. **Conselho Editorial.** É nomeado pela Direcção da SPN, mediante proposta fundamentada do Director, sendo os seus membros sócios independentes dos Órgãos Sociais; compete ao Conselho Editorial participar nas grandes opções de natureza editorial, científica e estética.
4. **Conselho Científico.** É, por inerência, o Conselho Científico da SPN, competindo-lhe garantir o rigor ético e técnico-científico das publicações.

Normas de candidatura

1. Os trabalhos candidatos a publicação serão inéditos, e não deverão ser enviados para outras publicações.
2. Deverão ser remetidos por correio electrónico, em documentos anexos (*attached files*) Microsoft Word™, em qualquer versão actual.
3. Deverão ser evitados símbolos, sublinhados, palavras em maiúsculas, *bolds*, itálicos, notas de topo ou de rodapé, e artifícios formais.
4. As páginas não deverão ser numeradas.
5. Deverão ser redigidos em português ou em inglês. Poderão, excepcionalmente, aceitar-se trabalhos em francês ou espanhol.
6. Da primeira página constarão: título do trabalho, nome próprio, apelido, departamento ou serviço, instituição, profissão, cargo, endereço, telemóvel e correio electrónico de todos os autores.
7. A segunda página incluirá: o título do trabalho, o nome dos autores, o resumo, as palavras-chave e o título de cabeçalho; a morada institucional e o endereço de correio electrónico a incorporar no artigo.
8. A terceira página será a versão em inglês da segunda página, se o artigo foi redigido em português (e vice-versa). Se o artigo for redigido em francês ou espanhol, a terceira e quarta página serão versões em português e Inglês, respectivamente.
9. As restantes folhas incluirão as diferentes secções do trabalho. Os trabalhos originais incluirão as seguintes secções: introdução/objectivos, metodologia, resultados, discussão/conclusões e bibliografia. Os casos clínicos serão estruturados em introdução, caso clínico, discussão e bibliografia. As revisões incluirão, pelo menos, introdução, desenvolvimento, conclusões e bibliografia. Os editoriais e as cartas estarão isentos de organização em secções. No texto das secções, a identificação institucional será evitada, podendo ser acrescentada, se imprescindível, no fim do processo de avaliação e antes da publicação do artigo.
10. As tabelas e figuras deverão ser enviadas em documento adicional Microsoft Word™, uma por página, precedidas por uma página que inclua as notas correspondentes. As figuras serão enviadas em ficheiros GIF ou JPEG.
11. Os agradecimentos ou menções particulares constarão em página própria.
12. Os compromissos particulares ou institucionais (patrocínios, financiamentos, bolsas, prémios) serão expressos obrigatoriamente em página adicional.

Regras para elaboração do trabalho

1. Título

Será claro e informativo, representativo do conteúdo do artigo e captando a atenção do leitor. Não terá iniciais ou siglas, nem excederá vinte palavras. Sub-títulos genéricos ou vulgares como “caso clínico” ou “a propósito de um caso clínico” não serão aceites.

2. Autores e instituições

A autoria exige, cumulativamente, contribuições substanciais para:

- a) concepção e desenho, ou aquisição de dados, ou análise e interpretação de dados;
- b) redacção ou revisão crítica de uma parte importante do seu conteúdo intelectual;
- c) responsabilidade pela aprovação da versão final.

Cada um dos autores deve ter participado suficientemente no trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

A obtenção de financiamento, a colecção de dados ou a supervisão da equipa de investigação não justificam a autoria.

Todas pessoas designadas por autores devem cumprir os critérios; nenhuma pessoa qualificada para autoria deve ser excluída.

Membros do grupo de trabalho (coordenadores, directores, técnicos, consultores), que não cumpram os critérios internacionais de autoria, poderão ser listados em “agradecimentos”.

O número de autores será parcimonioso, particularmente em “Casos Clínicos”.

A inclusão e compromisso do nome das instituições é da responsabilidade dos autores.

3. Resumo

O resumo tem um limite máximo de 400 palavras. Não deve incluir abreviaturas. Deve apresentar-se estruturado.

Originais: Introdução, Objectivos, Metodologia, Resultados e Conclusões.

Revisões: Introdução, Objectivos, Desenvolvimento e Conclusões.

Casos clínicos: Introdução, Caso Clínico e Conclusões.

O resumo será coerente com o conjunto doo artigo.

4. Palavras-chave

Devem ser incluídas até seis palavras-chave, na língua original do artigo e em inglês, preferencialmente previstas na lista do *Medical Subject Headling List of the Index Medicus*.

5. Cabeçalho

Versão reduzida do título, para eventuais efeitos de composição gráfica.

6. Introdução / Objectivos

Exposição, completa e sucinta, do estado actual do conhecimento sobre o tema do artigo.

Expressão clara das motivações e objectivos que levaram ao planeamento do trabalho.

7. Metodologia

Descrever os critérios de selecção do material do estudo e o desenho do mesmo.

Usar unidades internacionais.

Assinalar os métodos estatísticos.

8. Resultados

Devem ser escritos os dados relevantes.

Os dados constantes de tabelas ou figuras não devem, em princípio, ser repetidos no texto.

As tabelas devem ser nomeadas em numeração romana (p. ex.: Tabela IV), por ordem de aparecimento no texto.

As figuras devem ser nomeadas em numeração árabe (p. ex.: Fig. 4.), pela ordem de aparecimento no texto.

A responsabilidade de protecção dos direitos de figuras previamente publicadas é da responsabilidade dos autores.

A publicação de fotografias de pessoas exige a completa dissimulação da sua identidade ou uma folha assinada de consentimento informado e parecer de uma Comissão de Ética de uma instituição pública..

9. Discussão

Não voltar a apresentar resultados, evitando redundâncias.

Não mencionar dados que não foram apresentados nos resultados.

Dar-se-á relevo aos aspectos novos, reflectir sobre as limitações e justificar os erros ou omissões.

Relacionar os resultados com outros estudos relevantes.

As conclusões deverão basear-se apenas nos resultados.

Poderão fazer-se recomendações.

10. Bibliografia

As referências bibliográficas devem ser identificadas no texto através de numeração árabe, entre parêntesis, ao nível da linha.

Devem ser numeradas segundo a ordem de aparecimento no texto.

A referência deve incluir o apelido e inicial de todos os autores; se o artigo tiver mais de seis autores, devem ser referidos apenas os três primeiros, seguindo-se a expressão *et al.*

Os nomes dos autores devem ser seguidos por título do artigo, abreviatura da revista *segundo as recomendações do List of Journals Indexed in Index Medicus*, ano de edição, volume, primeira e última página.

As referências a livros devem incluir o título do livro, seguido do local de publicação, editor, ano, e páginas relevantes.

Se alguma referência se encontrar pendente de publicação deverá descrever-se como “in press”. A referência a comunicações pessoais não é aceitável.

11. Dúvidas ou casos omissos

Serão resolvidos de acordo com as normas do ICMJE (<http://www.icmje.org>).

Processo de Avaliação e Edição

1. A SINAPSE notificará o primeiro autor, imediatamente após a recepção do trabalho;
2. A SINAPSE poderá devolver imediatamente o trabalho aos autores para correcções formais, de acordo com as normas de publicação;
3. Após recepção definitiva, o trabalho será enviado a todos os membros do Conselho Editorial, que sugerem os revisores adequados (membros do Conselho Editorial, do Conselho Científico ou independentes). Os revisores não terão ligações às instituições constantes do trabalho. Os membros do Conselho Editorial e os revisores não serão informados dos nomes e instituições dos autores;
4. Os autores terão acesso aos pareceres anónimos dos revisores;
5. Os autores terão quinze dias úteis para alterar o artigo e/ou contestar as revisões;
6. As respostas serão analisadas pelo Conselho Editorial, podendo ser remetidas aos revisores para novo parecer;
7. A Direcção da SINAPSE assumirá a aceitação ou rejeição do trabalho para publicação, após análise e interpretação final de todos os documentos;
8. Os autores terão acesso aos conjunto dos documentos, em caso de rejeição do trabalho, mantendo-se oculta a identidade dos revisores.

Os trabalhos aceites serão publicados na edição seguinte da SINAPSE, após assinatura de uma norma de responsabilidade e transferência de direitos por todos os autores. Por critérios editoriais, a Direcção da SINAPSE poderá acordar com os autores o adiamento da publicação.